Ueber Sabromin.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Universität Leipzig

vorgelegt von

Willy Ohl

approb. Arzt aus Gaarden (Schleswig-Holstein).

ACAD. LEOD. BAT. KIEL.

LEIPZIG.
Druck von Bruno Georgi
1909.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
zu Leipzig. 18. Mai 1909.

Referent: Herr Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Boehm.

Meiner Margarete
in treuer Liebe gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546804_0077

Die guten Resultate, die mit dem Sajodin (monojodbehensaures Calcium) als Ersatz für Jodkalium erzielt wurden, legten den Gedanken nahe, die entsprechende Bromverbindung (monobrombehensaures Calcium) darzustellen und auf ihre therapeutische Wirkung an Stelle der gebräuchlichen Bromalkalien zu prüfen. Die erzielten Resultate waren keine besonders günstigen, da die Wirksamkeit der neuen Verbindung hinter der der Bromsalze zurückstand, und findet dieser Umstand seine Erklärung durch den verhältnismäßig geringen Bromgehalt des monobehensauren Calciums.

Geheimrat Fischer-Berlin und v. Mering-Halle schritten deshalb zur Darstellung einer bromreicheren Verbindung: des dibrombehensauren Calciums, das der Einfacheit halber „Sabromin" genannt wurde, und es zeigte sich, daß dies Präparat in Bezug auf seine spezifische Wirkung mit den Bromalkalien in Konkurrenz treten konnte.

Sabromin wird aus der Erukasäure, einer hochmolekularen Fettsäure, durch Anlagerung von Brom und Ueberführung der so erhaltenen Dibrombehensäure in ihr Cal-

ciumsalz erhalten. Die Zusammensetzung des Sabromins entspricht der Formel:

$$\left.\begin{matrix} C_{22} & H_{41} & Br_2 & O_2 \\ C_{22} & H_{41} & Br_2 & O_2 \end{matrix}\right\rangle Ca.$$

„Es enthält etwa 29,5% Brom und 3,8% Calcium. Sabromin stellt ein weißes, geruch- und geschmackfreies Pulver von neutraler Reaktion vor, das unlöslich in Wasser, Alkohol, Aether und Aceton, löslich in Benzol, Liproin und Tetrachlorkohlenstoff ist. Vor Licht geschützt aufbewahrt, soll es unverändert haltbar sein. Die pharmakologischen Versuche haben ergeben, daß das Sabromin so gut wie ungiftig ist, indem mittelgroße Hunde Dosen bis zu 10 g vertragen, ohne irgend welche Intoxikationserscheinungen zu zeigen.“ Soweit die Angaben der Fabrik, die das Mittel herstellt.

Schon v. Mering hat dies Präparat geprüft, ohne indes seine Versuche zu Ende führen zu können. Er hat das Sabromin bei ambulanten und klinischen Patienten angewendet, und zwar in solchem Umfange, daß zwar noch kein abschließendes Urteil über seine therapeutische Wirksamkeit möglich ist, aber doch ein sicheres Urteil über die bei seiner therapeutischen Anwendung in Frage kommenden Gesichtspunkte, insbesondere Dosierung, Nebenwirkungen usw. Jedenfalls kam er zu dem Schluß, daß Sabromin wesentlich besser als die anorganischen Bromsalze vertragen wird: „Während die Bromalkalien durch ihren schlechten Geschmack, der oft Widerwillen erregt und ihren Weitergebrauch unmöglich macht, durch eine gewisse Aetzwirkung auf die Magenschleimhaut, die Appetitlosigkeit zur Folge hat, und durch den Umstand,

daß bei längerem Gebrauch leicht Intoxikation eintritt, unangenehm wirken, fallen diese Nachteile beim Sabromin fort. Es ist völlig geschmackfrei, wird gern genommen und vom Magen gut vertragen. Vom sauren Magensaft wird das Calcium der Verbindung als Chlorcalcium abgespalten, und es bleibt die bromierte Fettsäure übrig, die sich der Magenschleimhaut gegenüber völlig indifferent verhält und vom Darm resorbiert wird. Am zweckmäßigsten wird Sabromin 1 bis $1^1/_2$ Stunden nach dem Essen gegeben, wo genügend überschüssige Salzsäure im Magen vorhanden ist, um das Calcium des Sabromins zu binden. Irgend welche schädliche Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet, insbesondere kein Bromismus. Auch traten keine Klagen über Druck und Völle nach dem Einnehmen des Mittels ein, obwohl er in den einzelnen Fällen bis zu 6 g täglich gab.“ Mit befriedigendem Erfolge gab v. Mering Sabromin bei Hysterie, Neurasthenie, Schlaflosigkeit und leichten nervösen Erregungszuständen.

Ferner hat Kalischer[1]) Versuche mit Sabromin angestellt, die sich auf die gleichen Krankheitsformen erstreckten; ferner auf Epilepsie, Hypochondrie, Herzneurosen usw. Besonders häufig hat er es in Fällen angewendet, in denen Wochen und Monate zuvor andere Brompräparate genommen wurden. Ueble Nachwirkungen auf Magen und Darm konnte er nicht feststellen, obwohl einige Patienten 6 bis 8 g täglich monatelang zu sich nahmen. Hautausschläge und Bromakne sah er nur ganz vereinzelt und selbst bei langem Gebrauch nur in ganz geringem Grade auftreten. Nachteilige Wirkungen in

[1]) Dr. S. Kalischer: Deutsche Medizin. Wochenschrift Nr. 40, 1908. „Sabromin, ein neues Brompräparat.“

psychischer Beziehung ließen sich trotz längeren Gebrauchs nicht feststellen. In der Regel gab Kalischer als Dosis 1 bis 2 Tabletten (à 0,5 g) 2 bis 3 mal täglich nach den Hauptmahlzeiten, bei leichten Erregungszuständen 3 Tabletten pro Tag; bei Epilepsie je nach Schwere und Zahl der Anfälle 3 bis 6 g täglich. Nur selten war eine größere Dosis nötig. Sehr günstige Resultate erzielte er bei Schlaflosigkeit, selbst in Fällen, wo bisher andere Mittel genommen worden. Kalischer kommt bei einem Vergleich der Sabromin-Dosen mit denen anderer Brompräparate zu dem Schluß, daß das Gemisch der drei Bromalkalien = 76% Brom, Bromipin = 10%, Sabromin = 30% Brom enthält. Da er nun die Verwertung, Abspaltbarkeit und Resorbierbarkeit des Sabromins für günstiger hält, so findet er, daß 1 g Sabromin = 1 bis 2 g der Bromalkalien und = 10 g Bromipin entspricht.

Ferner berichtet Prof. Eulenburg[1]) über die Anwendung des Sabromins bei chronischen Nervenkrankheiten. Außer einer leichten Bromakne hat er weder gastrointestinale Störungen noch sonstige Erscheinungen von Bromismus selbst bei längerem Gebrauch des Mittels gesehen. Seine Annahme, daß mit kleineren Bromdosen in Form von Sabromin die gleichen und vielleicht unter Umständen selbst größere antepileptische Palliativwirkungen in bezug auf Zahl und Intensität der Anfälle zu erzielen sein dürften, wie mit größeren, mindestens doppelten Bromdosen in Form der Bromalkalien, fand er im großen und ganzen auch durch die Erfahrung bestätigt. Doch zeigte die Wirksamkeit des Mittels nach seinen Erfahrungen

[1]) „Ueber Sabromin“ von Geh. Md.-Rat Prof. Dr. Eulenburg Berlin. Medizin. Klinik Nr. 45. 1908.

in den einzelnen Fällen immerhin recht weitgehende Unterschiede. Ferner verwandte Eulenburg Sabromin mit Erfolg in 2 Fällen von hochgradiger psychischer Depression und nervöser Agrypnie, ebenfalls in 2 Fällen von sexualer Neurasthenie. Geringere Wirkungen sah er in Fällen traumatischer Neurasthenie und Hysterie. Eulenburg kommt auf Grund seiner bisherigen Erfahrungen und in Uebereinstimmung mit anderweitigen Beobachtungen zu dem Ergebnis, daß er im Sabromin ein neues, als Nervinum, Sedativum und Antaphrodisiakum Vertrauen verdienendes und zu weiterer Verwertung aufforderndes, auch als Antepilepticum ohne Zweifel verwendbares organisches Brompräparat begrüßt.

Die neueste Veröffentlichung über Erfahrungen mit Sabromin macht Dr. H. Haymann- Freiburg in Br.[1]) Er verwendete das Sabromin meist bei Epileptikern, die er möglichst lange beobachten konnte, und die er schon vorher unter der Wirkung der Bromalkalien, ev. auch andrer Brompräparate beobachtet hatte. Als Tagesdosis gab er in fast allen Fällen 3mal 2 Tabletten. Was nun die Zahl der Anfälle betrifft, so sah Haymann sie beim Sabromin-Gebrauch etwa ebenso häufig auftreten wie vorher bei der Verabreichung der Bromalkalien. Eine Einwirkung auf das psychische Verhalten der Patienten will er nicht beobachtet haben. Als nachteilige Eigenschaft des neuen Mittels bezeichnet er die langsam eintretende Wirkung desselben, dann nämlich, wenn einem daran gelegen ist, möglichst rasch eine stärkere Bromwirkung zu erzielen. Eine Gewöhnung an Sabromin sah H. nicht.

[1]) „Neuere Brompräparate in der Eipilepsiebehandlung.“ Medizin. Klinik Nr. 50 1908.

Er empfiehlt zum Schluß das Mittel für die Epilepsie-Behandlung warm, d. h. für alle die Fälle, in denen sich das Brom-Alkali aus irgend welchen Gründen nicht eignet, ausgenommen allein augenblicklich zu bekämpfende, stärkere Erregungszustände.

Während nun die bisherigen Versuche zur Genüge dargetan haben, daß das Sabromin als Sedativum bei Hysterie, Neurasthenie, nervösen Erregungs- und Depressionszuständen, Herzneurosen, nervöser Schlaflosigkeit usw. mit gutem Erfolge gegeben wird, fehlen bis jetzt noch umfangreichere klinische Untersuchungen über die Wirkung des Präparats bei der Epilepsie-Behandlung. Unter diesen Umständen waren derartige Versuche mit Sabromin wohl indiziert, die ich im Auftrage von Herrn Prof. Dr. Alt, Direktor der Landes-Heil- und Pflege-Anstalt Uchtspringe, an Epileptikern dieser Anstalt anstellte. Im ganzen wurden 32 Patienten männlichen Geschlechts mit Sabromin behandelt. Der Gesamtverbrauch stellte sich auf 7150 g, davon 4600 g in Pulvern à 1 g und 2550 g in Tabletten à 0,5 g. [1])

Die klinischen Untersuchungen wurden nach folgendem Prinzip angestellt: Die erste Versuchsreihe wurde von Patienten gebildet, die als frische Fälle von Epilepsie neu in die Anstalt aufgenommen waren und möglichst noch kein Brom erhalten hatten. Sie wurden nun zunächst 4 Wochen ohne jedes Medikament inbezug auf Schwere und Anzahl der Anfälle beobachtet und erhielten

---

[1]) Die Versuchsmengen wurden in dankenswerter Weise von den Elberfelder Farbenfabriken vorm. Bayer & Co. zur Verfügung gestellt, die das Präparat gemeinsam mit den Höchster Farbwerken fabrizieren.

dann therapeutisch Sabromin. Zweitens wurden aus den Epileptikern der Anstalt Patienten ausgesucht, die bisher Bromalkalien erhielten und dieselben gut vertrugen. Diese beobachtete ich nun 4 Wochen unter Bromalkalien, setzte diese dann ab und gab dafür Sabromin. Die dritte Reihe bestand aus Epileptikern, die Bromalkalien schlecht vertrugen. Sie wurden in derselben Weise beobachtet und behandelt wie die vorige Gruppe. Genaue Beobachtungen dieser Sabromin-Epileptiker hinsichtlich Zahl und Schwere der Anfälle, auch in bezug auf event. Nebenwirkungen des Mittels wurde in Tabellen eingetragen, die am Schluß der Beobachtungszeit ein übersichtliches Bild von der Sabromin-Wirkung gaben.

Was die Dosierung des neuen Präparates anlangt, so stellte sich heraus, daß die in der Literatur bisher angegebene tägliche Sabromin-Dosis bei Epilepsie (Kalischer: 3—6 Tabletten = 1,5—3 g, Haymann 3—4 g täglich) nicht ganz ausreichend war. Es wurde daher in den meisten Fällen 6 g, in einigen besonders schweren Fällen sogar 8 g täglich gegeben. Eine Gewöhnung trat nicht ein. Die Dosis brauchte nicht gesteigert, konnte vielmehr öfter ermäßigt werden. Im allgemeinen stellte sich die Sabromin-Dosis ungefähr ebenso hoch wie die bei den Bromsalzen gebräuchliche. Es ist das also ein überaus günstiges Resultat, daß das Sabromin trotz seines um über die Hälfte geringeren Bromgehalts dieselbe therapeutische Wirkung hatte wie die gleiche Dosis Bromalkalis.

Bei den Untersuchungen ergab sich zunächst, daß die Kranken das Präparat durchweg gern nehmen: es ist geruchlos und fast geschmackfrei. Als nachteilig muß

aber bezeichnet werden der Umstand, daß das Sabromin als Verbindung von Fettsäure und Salz in Wasser unlöslich ist. Aus diesem Grunde wurde es wiederholt, besonders von Kindern, ungern genommen, resp. verweigert. Ferner ist der Medikation des Mittels insofern eine Schranke gesetzt, als es aus demselben Grunde per Klysma nicht gegeben werden kann; eine Anwendungsform, die bei benommenen und erregten Epileptikern mit Vorliebe geübt wird. Um so bedeutender sind die Vorzüge des Sabromins vor den anderen Brompräparaten. Es stellte sich bei unsern Beobachtungen heraus, daß es völlig frei ist von den unangenehmen Nebenwirkungen der bisherigen Bromtherapie. Niemals wurden irgendwelche Magen- resp. Darmstörungen bemerkt, weder Magendruck, Appetitlosigkeit, Obstipation, noch Gewichtsverminderung wurden festgestellt. Eine Herzaffektion sah ich niemals. Auch das psychische Verhalten der Beobachtungs-Epileptiker verschlechterte sich nicht. Auffallend war nur die langsam eintretende Wirkung des Mittels, die auch Haymann schon beobachtet hatte. Deswegen dürfte das Sabromin sich nicht empfehlen in solchen Fällen, wo eine prompte Therapie verlangt wird, z. B. um stärkere epileptische Erregungszustände oder Häufung der Anfälle sofort zu kupieren.

Ueber die speziellen Ergebnisse der Sabrominbehandlung bei unsern Epileptikern gibt folgende Tabelle eine Uebersicht.

I. Versuchsreihe.

Name	I. Monat ohne Medikament	I. Monat mit Sabromin	II. Monat mit Sabromin
1. W. Br.	37	18	4 Anfälle
2. W. S.	17	4	3 „
3. R. P.	15	7	4 „
4. P. R.	2	0	0 „
5. I. J.	10	1	0 „
6. W. R.	19	22	23 „
7. K. L.	8	13	14 „
8. L. H.	15	16	17 „
9. W. B.	2	6	0 „
10. P. E.	9	6	0 „
11. R. L.	29	21	11 „
Sa.	163	114	76 Anfälle

Während also diese 11 frischen Epilepsie-Fälle während ihrer einmonatigen, medikamentfreien Beobachtungszeit zusammen 163 Anfälle hatten, hatten sie im nächsten Monat, mit Sabromin behandelt, 114 und im folgenden nur noch 76 Anfälle im ganzen. An und für sich zeigt ja dieses Resultat für den ersten Monat der Sabromin-Therapie keine wesentliche Abnahme der Anfälle der Gesamtzahl nach. Es ist das meiner Ansicht nach zurückzuführen auf das schon oben erwähnte langsame Eintreten der Sabromin-Wirkung. Daß sie aber, ist sie erst eingetreten, um so intensiver, protrahierter ist, ergibt der Vergleich des 2. Monats der Sabromin-Behandlung mit dem medikamentfreien Monat. Es ist

in den meisten Fällen eine erhebliche Abnahme der Anfallszahl zu verzeichnen. Man kann ja allerdings nicht wissen, ob die Zahl unter einer Bromsalz-Therapie noch weiter heruntergegangen wäre. Jedenfalls ist es ein günstiges Resultat für Sabromin!

Ungefähr gleich gute Ergebnisse lieferte die Beobachtung der Epileptiker der 2. Versuchsreihe. Als ich hier die Bromkali-Dosen durch gleiche Dosen Sabromin ersetzte, verschlechterte sich zunächst bei der jetzt geringeren Bromzufuhr das Befinden der Patienten nach Zahl und Schwere der Anfälle. Hier weist, wie die folgende Tabelle zeigt, der erste Monat der Sabromin-Therapie eine höhere Anfallszahl als der vorherige mit Bromalkalien auf. Je länger aber die Patienten Sabromin erhielten, um so mehr besserte sich ihr Zustand. Es dürfte sich daher empfehlen, wenn man Bromalkalien durch das neue Mittel ersetzt, zunächst eine etwas höhere Dosis des neuen Präparats zu geben, mit der man dann nachher wieder heruntergehen kann.

II. Versuchsreihe.

Name	mit Bromkalien	I. Monat mit Sabromin	II. Monat mit Sabromin
1. M. M.	1	3	0 Anfälle
2. W. H.	3	0	0 „
3. K. R.	4	6	3 „
4. P. R.	5	6	4 „
5. F. R.	0	0	0 „
6. K. V.	5	9	9 „
7. E. M.	3	12	5 „
Sa.	21	36	21 Anfälle

Die günstigsten Resultate der Sabromin-Behandlung brachte die Beobachtung der Epileptiker, die die Bromsalze schlecht vertrugen. Es waren das meist Patienten, die unter Intoxikations-Erscheinungen des Broms zu leiden hatten: schwere und zahlreiche Anfälle, starke Bromakne, Magenstörungen und Verschlechterung des psychischen Verhaltens. Wie die folgende Tabelle zeigt, verminderte sich durchweg die Zahl der Anfälle. Ein zweiter, noch bedeutenderer Erfolg bei diesen Epileptikern bestand darin, daß die Intoxikations-Erscheinungen zurückgingen. Bei fast allen Patienten, die im Gesicht und am ganzen Körper zahlreiche disseminierte Bromakne-Pusteln, Knötchen, einige sogar Knoten mit derber Infiltration und Tendenz zur Abszedierung hatten, heilte unter und nach der Sabromin-Therapie diese bei der Bromalkalien-Behandlung lästige und unangenehme Hautaffektion fast völlig ab, so daß die Haut wieder glatt wurde, wie nach einer spezifischen Hauttherapie. Es waren Fälle darunter, bei denen man mit den verschiedensten Mitteln vergebens bisher versucht hatte, die Bromakne zum Verschwinden zu bringen.

III. Versuchsreihe.

Name	mit Bromkalien	I. Monat mit Sabromin	II. Monat mit Sabromin
1. P. R.	8	7	1 Anfälle
2. W. B.	11	4	1 „
3. H. S.	7	10	6 „
4. P. V.	4	6	8 „
5. W. H.	10	7	5 „
6. A. J.	10	3	6 „
Sa.	50	37	27 Anfälle

Auf Grund dieser Beobachtungen und Untersuchungen über die Anwendung des neuen Brompräparates bei Epilepsie komme ich zu folgendem Schluß:

Das Sabromin ist geruchlos und fast geschmackfrei. Es verursacht keine gastro-intestinalen Störungen. Keine Herzbeschwerden. Keine Verschlechterung im psychischen Verhalten. Keine Gewöhnung. Kein Auftreten von Intoxikationserscheinungen, im Gegenteil eine bedeutende Besserung, ja sogar Heilung der Bromakne, die durch Gebrauch von Bromalkalien entstand. Seine Wirkung inbezug auf Zahl und Schwere der Anfälle scheint der der Bromsalze trotz seines um über die Hälfte geringeren Bromgehaltes gleichzukommen, wenn sie auch erst langsamer und später eintritt.

Unangenehm bei der Sabromin-Medikation ist, daß es als eine in Wasser usw. unlösliche Substanz in Solutionen und per Klysma nicht gegeben werden kann.

Alles in allem genommen besitzen wir im Sabromin ein Medikament, das einen bedeutenden Fortschritt in der Epilepsie-Behandlung bedeutet.

Am Schlusse meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Alt in Uchtspringe für die Anregung zur Arbeit als auch für sein Interesse an der Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

Geh. Rat Prof. Dr. v. Mering, Halle. „Ueber Sabromin, ein neues Brompräparat". Medizin. Klinik. Nr. 38, 1908.

Dr. S. Kalischer, Nervenarzt in Schlachtensee, Berlin. „Sabromin, ein neues Brompräparat". Deutsche Med. Wochenschrift, Nr. 40, 1908.

Geh. Rat Prof. Eulenburg, Berlin. „Ueber Sabromin". Mediz. Klinik, Nr. 45, 1908.

Dr. Haymann, Freiburg i. Breisgau. „Neuere Brompräparate in der Epilepsiebehandlung". Medizin. Klinik, Nr. 50, 1908.

Lebenslauf.

Geboren 28. September 1881 in Gaarden (Schleswig-Holstein), absolvierte ich das Königl. Gymnasium zu Kiel, das ich Ostern 1902 mit dem Reifezeugnis verließ. Dann studierte ich zunächst 2 Semester Philosophie. Von Ostern 03 ab widmete ich mich in Kiel dem Studium der Medizin, bestand im Jahre 1905 die ärztliche Vorprüfung und vollendete am 30. Juli 1908 die ärztliche Prüfung.